

重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の 全国疫学調査 一次調査による患者数推計

班 員 吉川弘明¹、荻野美恵子²、和泉唯信³、清水優子⁴、中原 仁⁵、園生雅弘⁷、
新野正明⁸、野村恭一⁹、村井弘之²、吉良潤一¹⁰、酒井康成¹⁰、松尾秀徳¹¹、
本村政勝¹²、川口直樹¹³、郡山達男¹⁴、野村芳子¹⁵、錫村明生¹⁶、清水 潤¹⁷、
田原将行¹⁸、松井 真¹⁹、中村好一²⁰、中村幸志²¹、中根俊成²²、栗山長門²³、
鈴木重明⁵、岩佐和夫¹

研究要旨

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代表者：中村好一）」と共同で、全国疫学調査マニュアル第3版に従った重症筋無力症（MG）とランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の患者数把握と臨床像解析のための全国疫学調査を実施した。1次調査の結果が判明し、2017年中の推定受療患者数はMG：29210名（95%信頼区間：26030～32390）、LEMS：348名（95%信頼区間：247～449）であった。これより、有病率は人口10万人あたりMG 23.1（95% CI: 20.5-25.6）、LEMS 0.27（95% CI: 0.19-0.35）となった。

研究目的

我が国における難病の患者数とその実態を調査することは、難病対策において重要な課題である。これまで、重症筋無力症（MG）は、数回にわたり疫学調査が行われた経緯があるが、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」（以下、疫学班）と共同で1次調査と2次調査を経て患者数の推定と患者像の実態調査が行われたのは、2005年の調査が初めてである。

所属：¹金沢大学、²国際医療福祉大学、³徳島大学、⁴東京女子医科大学、⁵慶應義塾大学、⁷帝京大学、⁸北海道医療センター、⁹埼玉医大総合医療センター、¹⁰九州大学、¹¹長崎川棚医療センター、¹²長崎総合科学大学、¹³脳神経内科千葉、¹⁴脳神経センター大田記念病院、¹⁵野村芳子小児神経学クリニック、¹⁶偕行会城西病院、¹⁷東京大学、¹⁸宇多野病院、¹⁹金沢医科大学、²⁰自治医科大学、²¹北海道大学、²²熊本大学、²³京都府立医科大学

一方、ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）についても、「免疫性神経疾患に関する調査研究班」（以下、神経免疫班）により疫学調査が行われているが、疫学班と共同で全国の患者数の推定がされたことはなかった。今回、疫学班（中村好一 班長 自治医科大学）と共同で、MGとLEMSの全国疫学調査を実施し、それぞれの疾患における我国の患者数と実態を調査する。

研究方法

研究計画は、金沢大学医学倫理審査委員会での審査を経て承認された。疫学調査事務局は、金沢大学保健管理センターにおいた。研究計画は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版（2017年）」[厚生労働科学研究費補助金 難治性疾

患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班 研究代表者 中村好一]に従い、策定された。診断基準は、「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班 エビデンス班 研究代表者 松井 真」が 2016 年に改訂した新 MG 診断基準（資料 1）ならびに同班が 2016 年に策定した LEMS 診断基準（資料 2）を用い、調査対象診療科は、神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻咽喉科に設定した。調査対象診療科は 24792 科（大学病院 1079 科、一般病院 23682 科、特別階層病院 31 科）のところ、7547 科（抽出率 30.4%）を抽出した。調査対象診療科のリストは自治医科大学公衆衛生学（中村好一 教授）より提供を受けた。一次調査の対象患者は、MG、LEMS とともに 2017 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日までに診療した患者とした。一次調査に関して、MG と LEMS は同時に実施し、調査依頼に係る資料は 2018 年 3 月 30 日に新エビデンス班事務局（金沢医科大学神経内科学）より発送した。一次調査の回答締切りは、同年 4 月 25 日に設定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、調査の方法、準備に関する研究であり患者の個人情報に関するデータは扱っていない。

研究結果

一次調査は、2708 科より回答を得た（回答率 35.9%）。2017 年中の推定受療患者数は、MG：29210 名（95% CI：26030-32390）、LEMS：348 名（95% CI：247-449）であった。有病率は、人口 10 万人あたり MG 23.1（95% CI：20.5-25.6）、LEMS 0.27（95% CI：0.19-0.35）となった。

考 察

我国における MG の疫学調査は、神経免疫班によりこれまでも数回にわたり実施されているが、疫学班と共同で受療患者数が推定された全国疫学調査は 2005 年が最初である¹。その時の人口 10 万人当たりの推定受療患者数は 11.8（95% CI：10.9-12.7）という結果であった。今回の結果は、この 12 年間に約 2 倍に増加していることを示している。諸外国における有病率に関しては、Carr²が 1950 から 2007 年までの 55 の研究についてのメタ・アナリシスを報告しており人口 10 万人当たりの有病率を 7.77（95% CI：6.4-9.43）と報告している。その後、Andersen（2014）³が Norway の AChR Ab と pyridostigmine 処方 の データベースから有病率を 13.1 と 14.5 と報告、Foldvari（2015）⁴はハンガリーの病院退院記録のデータベースから有病率を 17.42、Breiner（2016）⁵はカナダの医療保険データベースから有病率を 26.3（95% CI：25.4-27.3）、Lee（2016）⁶は韓国の医療保険データベースから有病率を 12.99、Saontos（2016）⁷はポルトガルのピリドスチグミン処方の記録より 11.17、Cea（2018）⁸はチリのピリドスチグミン処方の記録より 8.36（95% CI：7.98-

8.80) (いずれも人口10万人当たり)と報告している。これの報告は、今回の我々の調査と若干の違いが見受けられる。諸外国における疫学調査は、主にAChR Abのデータベース、ピリドスチグミンの処方記録、保険診療データベースに基づくものである。その意味では、我国の1次調査、2次調査を経て行う全国疫学調査の取組みは、大変に貴重な調査研究だと思われた。

一方、LEMSに関して行われた調査は、Wirtz (2004)ら⁹のオランダの全国疫学調査があり人口10万人当たりの有病率は0.25 (95% CI: 0.18-0.34)と推定している。Abennoth (2017)ら¹⁰の米国における退役軍人を対象とした調査では人口10万人当たりの有病率は0.26であった。いずれも今回の我々の全国疫学調査と同様の結果であった。

結 論

MG-LEMS 全国疫学調査一次調査の集計結果から、2017 年中の推定受療患者数は、MG : 29210 名 (95%信頼区間 : 26030 ~ 32390)、LEMS : 348 名 (95%信頼区間 : 247 ~ 449) であった。有病率は、人口 10 万人あたり MG 23.1 人、LEMS 0.27 人となった。2006 年の全国疫学調査では、推計患者数は 15100 人、有病率は人口 10 万あたり 11.8 人との結果が出ているため、約 2 倍に患者数が増加していることがわかった。一方、ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) については、神経免疫班により疫学調査が行われたが、推定患者数は算出されていないため、今回の調査により初めて我が国の推定患者数が判明した。

文 献

1. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal of the neurological sciences* 2011;305:97-102.
2. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology* 2010;10:46.
3. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 2014;26-31.
4. Foldvari A, Kovacs N, Sipos V, et al. Estimation of incidence, prevalence, and age-at-diagnosis of myasthenia gravis among adults by hospital discharge records. *Wiener klinische Wochenschrift* 2015;127:459-464.
5. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular disorders* : NMD 2016;26:41-46.
6. Lee HS, Lee HS, Shin HY, Choi YC, Kim SM. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei medical journal* 2016;57:419-425.

7. Santos E, Coutinho E, Moreira I, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle & nerve* 2016;54:413-421.
8. Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta neurologica Scandinavica* 2018;138:338-343.
9. Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004;63:397-398.
10. Abenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, Austin SD, Clardy SL. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle & nerve* 2017;56:421-426.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

(資料1)

重症筋無力症の診断基準

A、Bを対象とする。

1. 症状

以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと。

- 1)眼瞼下垂
- 2)眼球運動障害
- 3)顔面筋筋力低下
- 4)構音障害
- 5)嚥下障害
- 6)咀嚼障害
- 7)頸筋筋力低下
- 8)四肢・体幹筋力低下
- 9)呼吸困難

2. 検査所見

以下の自己抗体のいずれかが陽性であること。

- 1)アセチルコリン受容体(AChR)抗体
- 2)筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体

3. 生理学的所見

以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること。

- 1)低頻度反復刺激誘発筋電図
- 2)エドロフォニウム試験(眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること)
- 3)単線維筋電図

4. 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害を来す疾患は全て鑑別の対象になる。

ランバート・イトン筋無力症候群、筋ジストロフィー(ベッカー型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、慢性進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、トロサ・ハント(Tolosa-Hunt)症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経パーチエット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症

5. 診断のカテゴリー

A: 1. 症状の1項目以上と2. 検査所見のいずれかを満たす場合

B: 1. 症状の1項目以上と3. 生理学的所見のいずれかを満たす場合で、4. 鑑別診断の疾患が鑑別できる(2. 検査所見を満たさないことが前提条件)

(資料2)

ランバート・イートン筋無力症の診断基準

A. 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性

2. 生理学的所見

反復神経刺激誘発筋電図の異常(以下の3項目を満たす)

1発目の複合筋活動電位(CMAP)の振幅低下

低頻度刺激(2-5 Hz)における漸減現象(waning)(>10%)

10秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激(20~50 Hz)後のCMAP

漸増現象(waxing)(1.6倍以上)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を含む2項目以上 + Bのうち2項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Probable: Aのうち1を含む2項目以上 + Bのうち1項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Possible: Aのうち1を含む2項目以上 + Bのうち1項目以上